

Nerve growth factor like agent for treating ageing of nervous system - contains sialyl-lactose

Patent Assignee: MORINAGA MILK IND CO LTD

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
JP 7258093	A	19951009	JP 9478170	A	19940323	199549	B

Priority Applications (Number Kind Date): JP 9478170 A (19940323)

Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
JP 7258093	A		10	A61K-031/70	

Abstract:

JP 7258093 A

Nerve growth factor (NGF)-like agent contains sialyllactose. The sialyllactose is pref. 3'- or 6'-sialyllactose.

ADVANTAGE - The agent is used for treating ageing of the nervous system by promoting survival and function maintenance of neurons.

In an example, sialyllactose mixt. was prepd. from cow's milk (foremilk). 700 mg sialyllactose mixt. was dissolved in 80 ml 2 mM pyridine acetate buffer and passed through a Dowex AG1-X2 ion exchange resin column equilibrated by the same buffer and eluted with 20 mM pyridine acetate buffer at a rate of 50 ml/hr. The fractions contg. 6'- and 3'-sialyllactose were collected and freeze-dried to obtain 400 mg and 40 mg of 6'- and 3'- deriv. The nerve projection extending activity of the 6'- deriv. on Neuro 2a cell was 2.98 projections/cell at a concn. of 0.1 microM compared to 2.30 projections for a control with no addn. of the cpd. 50 mg 3'-deriv., 170 mg crystalline cellulose, 66 mg corn starch, 11 mg talc and 3 mg Mg stearate were mixed together uniformly and the mixt. was granulated, dried, and tabletted to prepare a tablet prepn.

Dwg.0/0

Derwent World Patents Index

© 2001 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 10478665

AGENT LIKE NERE GROWTH FACTOR

Publication Number: 07-258093 (JP 7258093 A) , October 09, 1995

Inventors:

- ARITA MASANOBU
- SHIMAMURA SEIICHI
- FUKUWATARI YASUO
- ISHIBASHI NORIO
- SHINODA KAZUMI

Applicants

- MORINAGA MILK IND CO LTD (A Japanese Company or Corporation), JP (Japan)

Application Number: 06-078170 (JP 9478170) , March 23, 1994

International Class (IPC Edition 6):

- A61K-031/70
- A61K-031/70
- A61K-031/70
- C07H-007/027

JAPIO Class:

- 14.4 (ORGANIC CHEMISTRY--- Medicine)
- 14.1 (ORGANIC CHEMISTRY--- Organic Compounds)

JAPIO Keywords:

- R059 (MACHINERY--- Freeze Drying)

Abstract:

PURPOSE: To provide an agent similar to nerve growth factor, containing a sialyl lactose as an active component, effective for promoting the survival of neurocyte and the maintenance of the function, preventing or ameliorating the aging of the nervous system, preventing the degeneration and falling off of damaged neurocyte and preventing or suppressing the progress of nervous disorder.

CONSTITUTION: This agent like nerve growth factor contains a sialyl lactose as an active component. The lactose is preferably a 3'-sialyl lactose (O-.alpha.-D- NeupNAc-(2->3)-O-.beta.-D-GaLp-(1->4)DGp) of formula I (R is group of formula II) or 6'-sialyl lactose (O-.alpha.-D-NeupNAc-(2->6)-O-.beta.-D-GaLp-(1->4)-D-Gp) of formula III (p is pyranose; G is glucose; GaL is galactose; NeuNAc is N-acetyl- neuraminic acid). The compound can be produced e.g. from cow's milk.

JAPIO

© 2001 Japan Patent Information Organization. All rights reserved.
Dialog® File Number 347 Accession Number 4965493

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-258093

(43)公開日 平成7年(1995)10月9日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/70	ADS			
	AAM			
	AAN			
C 0 7 H 7/027				

審査請求 未請求 請求項の数3 F D (全 10 頁)

(21)出願番号	特願平6-78170	(71)出願人	000006127 森永乳業株式会社 東京都港区芝5丁目33番1号
(22)出願日	平成6年(1994)3月23日	(72)発明者	有田 政信 神奈川県横浜市磯子区汐見台1丁目6番地 1068棟 842号
		(72)発明者	島村 誠一 神奈川県座間市東原5-1-83 森永乳業 株式会社栄養科学研究所内
		(72)発明者	福渡 康夫 神奈川県座間市東原5-1-83 森永乳業 株式会社栄養科学研究所内
		(74)代理人	弁理士 須藤 政彦

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 神経成長因子様剤

(57)【要約】

【目的】 神経細胞の生存及び機能維持を促進して神経系の老化を予防又は改善し、障害を受けた神経細胞に対してはその細胞の変性脱落を予防し、神経障害の進行を防止又は改善する神経成長因子様剤を提供する。

【構成】 シアリルラクトースを有効成分として含有することを特徴とする神経成長因子様剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 シアリルラクトースを有効成分として含有することを特徴とする神経成長因子様剤。

【請求項2】 シアリルラクトースが、3'-シアリルラクトース [O- α -D-NeupNAc-(2 \rightarrow 3)-O- β -D-Galp-(1 \rightarrow 4)-D-Gp] である請求項1に記載の神経成長因子様剤。

【請求項3】 シアリルラクトースが、6'-シアリルラクトース [O- α -D-NeupNAc-(2 \rightarrow 6)-O- β -D-Galp-(1 \rightarrow 4)-D-Gp] である請求項1に記載の神経成長因子様剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、神経成長因子様剤に関するものである。更に詳しくは、本発明は、シアリルラクトースを有効成分として含有することを特徴とする神経成長因子様剤、に関するものである。本明細書において、構成糖の表示は、グルコースを除き、IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) の規定に基づき、次の略号を使用し、pはピラノースを表わす。

G: グルコース

Gal: ガラクトース

GN: グルコサミン

Neu: ノイラミン酸

NeuNAc: N-アセチルノイラミン酸

【0002】

【従来の技術】 神経成長因子 (nerve growth factor) 。以下NGFと記載することがある) が、末梢神経系においては胎児期の知覚及び交感神経細胞節神経細胞の分化並びに成長を促進し、神経細胞突起の伸長を促進するペプチドであること、更に成熟交感神経細胞にとっては一生を通じて生存及び機能維持に不可欠なペプチドであることが知られている。例えば、幼若動物に抗NGF抗体を連続投与してNGFの生理活性を中和した場合には、交感神経節の顕著な萎縮及び神経節神経細胞の死滅が認められている [フィジオリジカル・レビュー (Physiological Review), 第48巻, 第534ページ, 1968年及び第60巻, 第1284ページ, 1980年]。しかも、この現象は不可逆的であり、NGFの生理的役割の重要性を証明するものである。

【0003】 また、NGFの応用研究も行われており、例えば、成熟ラットの座骨神経を切断し、これをシリコンチューブで繋ぎ合わせ、チューブ内にNGFを注入したNGF投与群及びNGF非投与群について神経軸索の再生度を比較した結果、NGFが神経軸索の再生にも有効であることが報告されている [イクスペリメンタル・ニューロロジー (Experimental Neurology), 第105巻, 第162ページ, 1989年]。

【0004】 一方、中枢神経系におけるNGFの重要性も知られており、例えば、中隔から海馬へ投射している

神経路を切断したラットの脳室内にNGFを投与することにより、中隔のコリン作動性神経細胞の変性、脱落が抑制されること [ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス (Journal of Neuroscience), 第6巻, 第2155ページ, 1986年及びサイエンス (Science), 第235巻, 第214ページ, 1987年]、老齢ラットの学習、記憶能力がNGFの脳室内投与で改善されること [ネイチャー (Nature), 第329巻, 第65ページ, 1987年]、脳虚血後に見られる海馬の錐体細胞の遅延性細胞死がNGFの前投与により抑制されること [医学のあゆみ, 第145巻, 第579ページ, 1988年] 等が報告されている。

【0005】 このように、NGFが生体にとって極めて重要であることが明らかにされてきたことから、NGFと同様の生理活性を有するNGF様因子の検索が進められてきた。その結果、NGFと構造的・機能的に類似する brain derived neurotrophic factor (BDNF)、neurotrophin 3 (NT-3)、neurotrophin 4 (NT-4) 及びneurotrophin 5 (NT-5) 等が発見された [ネイチャー (Nature), 第341巻, 第149ページ, 1989年、同誌第344巻, 第339ページ, 1990年、フェブス・レター (FEBS Letter), 第266巻, 第187ページ, 1990年及びニューロン (Neuron), 第6巻, 第845ページ, 1991年]。

【0006】 これとは別に、NGFと構造的に別種のNGF様活性物質も知られている。ガングリオシドは、シアル酸を含むスフィンゴ糖脂質であり、生体膜の構成成分であり [今堀和友・山川民夫監修, 「生化学辞典」, 第2版, 第303ページ, 東京化学同人, 1990年]、神経系、特にシナプス部位に多く存在することから、神経系に何らかの役割を演じているものと以前から推定されていたが、最近ある種のガングリオシドにNGF様の神経突起伸長活性が見出され [蛋白質・核酸・酵素, 第35巻, 第535ページ, 1990年]、NGF様生理活性を有するガングリオシドをアルツハイマー型老年痴呆又は脳卒中後遺症の治療薬に応用することも開示されている (特開平5-271081号公報)。

【0007】 一方、シアリルラクトースは、乳糖及びノイラミン酸、又は乳糖、ノイラミン酸及びその他の単糖類からなる糖質の総称であり、乳糖にN-アセチルノイラミン酸が結合した酸性三糖類である3'-シアリルラクトース (次の化1) 及び6'-シアリルラクトース (次の化2) が知られており [デイリー・サイエンス・アブストラクツ (Dairy Science Abstracts), 第25巻, 第11号, 第445ページ, 1963年]、ウシ初乳中に20~40mg/100mlの割合で存在し (江上不二夫・鈴木旺監修, 「多糖生化学-生物学編」, 第1019ページ, 共立出版, 1970年)、人乳のオリゴ糖中には約0.03% (化学と生物, 第7巻, 第3号, 第184ページ, 1969年) の濃度で含まれ、人

3

乳中では3'-シアリルラクトースと6'-シアリルラクトースとが85:15の比率で存在する[アーカイブス・オブ・バイオケミストリー・アンド・バイオフィジックス(Archives of Biochemistry and Biophysics), 第130巻, 第509ページ, 1969年]ことが報告されている。

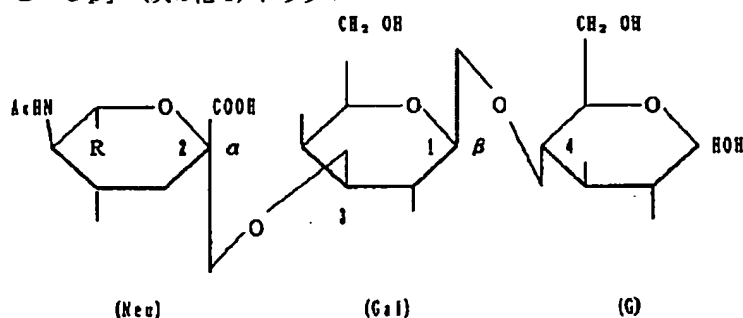
【0008】その他、ジ-N-アセチル・ノイラミノ・ラクトース [O- α -D-NeupNAc-(2 \rightarrow 8)-O- α -D-NeupNAc-(2 \rightarrow 3)-O- β -D-Galp-(1 \rightarrow 4)-D-Gp] (次の化3)、ラクト・ペンタサッカリドa [O- α -D-NeupNAc-(2 \rightarrow 3)-O- β -D-Galp-(1 \rightarrow 3)-O- β -D-GpNAc-(1 \rightarrow 3)-O- β -D-Galp-(1 \rightarrow 4)-D-Gp] (次の化4)、ラク*

4

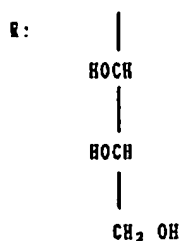
*ト・ペンタサッカリドb [O- β -D-Galp-(1 \rightarrow 3)-O-[α -D-NeupNAc-(2 \rightarrow 6)]-O- β -D-GpNAc-(1 \rightarrow 3)-O- β -D-Galp-(1 \rightarrow 4)-D-Gp] (次の化5)、ラクト・ペンタサッカリドc [O- α -D-NeupNAc-(2 \rightarrow 6)-O- β -D-Galp-(1 \rightarrow 4)-O-[β - α -GpNAc-(1 \rightarrow 3)]-O- β -D-Galp-(1 \rightarrow 4)-D-Gp] (次の化6)等が人乳及び牛乳に存在することも知られている(水野卓・西沢一俊著, 「図解糖質化学便覧」, 第98~100ページ, 共立出版, 1971年)。

【0009】

【化1】

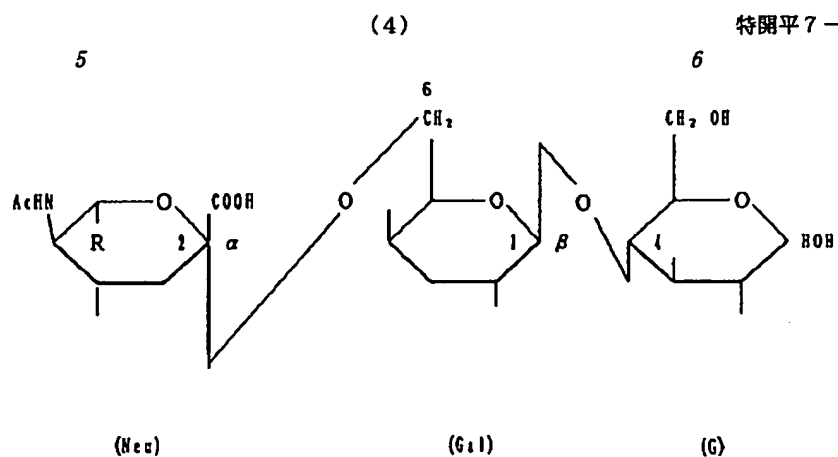


(注) 上記化学式において、Rは下記の式で示される基を表わす。



【0010】

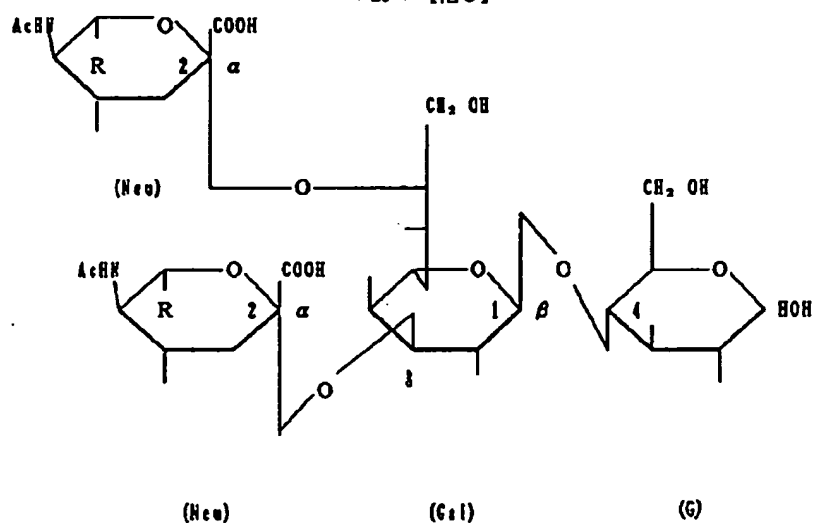
【化2】



(注) 化学式1の注と同じ。

【0011】

20 【化3】



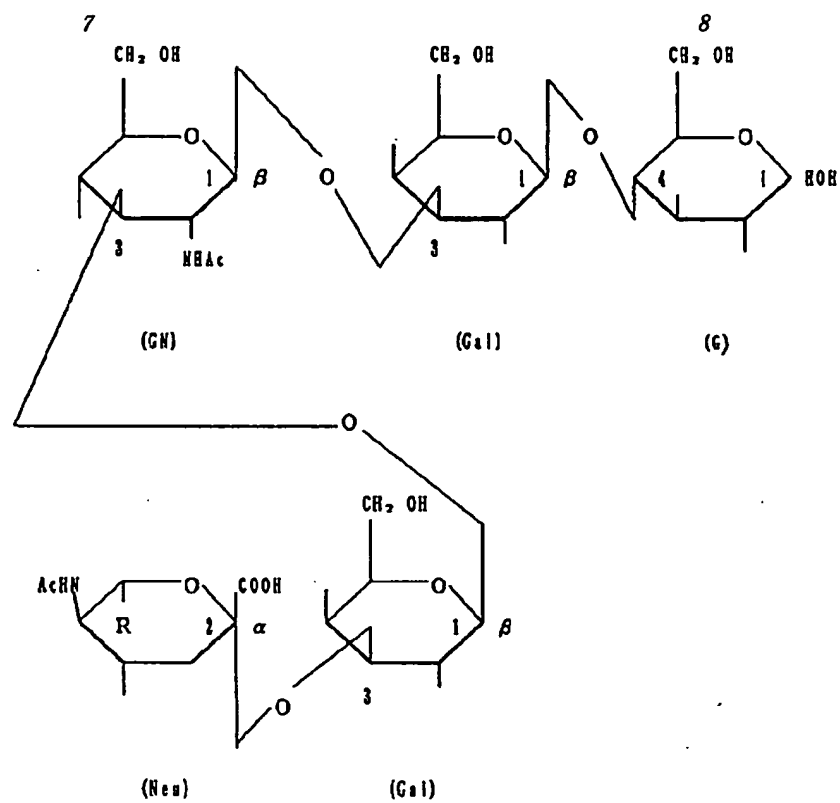
(注) 化学式1の注と同じ。

【0012】

【化4】

(5)

特開平7-258093



(注) 化学式1の注と同じ。

[0013]

30 [化5]

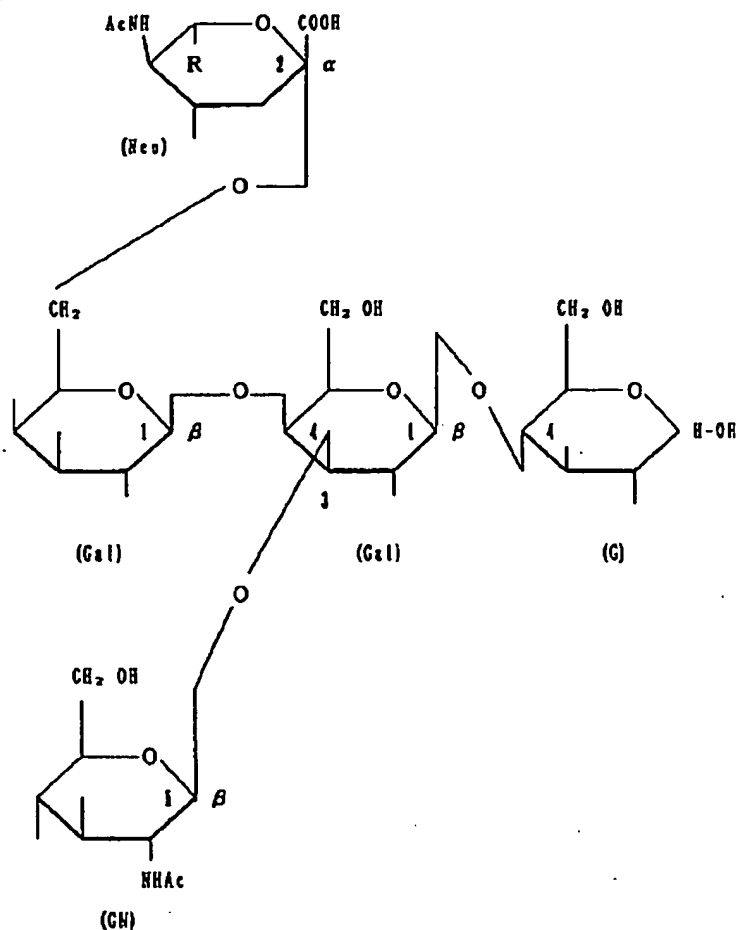


【0014】

【化6】

11

12



(注) 化学式1の注と同じ。

【0015】しかしながら、これらの糖質（又はその加水分解物）が、ピフィズス菌増殖促進効果を有すること、シアリルラクトースの構成成分であるシアリ酸については、抗炎症作用及び感染防御作用を有する（山内邦男・横山健吉編、「ミルク総合辞典」、第519ページ、朝倉書店、1992年）こと及びシアリルラクトースが乳児の初期免疫を制御すること（酪農科学の研究、第17巻、第A-55ページ、1968年）は知られているが、NGF様活性を有することは従来知られていない。

【0016】

【発明が解決しようとする課題】このような状況の中で、加齢にともなって、自覚症状のないまま生理機能が徐々に低下し、身体に変調をきたしたときに薬剤を投与してもその症状を改善することが困難な、いわゆる生理的老化の予防が現在の医療の最重要課題の一つになっている。生理的老化を防止するには、日常の食生活に十分

な注意を払うことも重要であり、食品を通して老化を抑制する物質の摂取することが望まれているが、更に一歩進んで、NGF様生理活性を有する物質の摂取が、特に神経系の老化予防に有効であると期待されている。

【0017】また、神経細胞の損傷を原因とする各種神経障害に対しても、NGF様生理活性物質の摂取又は投与が、その障害の進行を防止又は改善するための有効な手段になり得るものと推定されている。

【0018】本発明者らは、以上のような観点から、安全性を考慮して、人乳及び獣乳由来の各種物質についてNGF様活性の有無を検索した結果、シアリルラクトースにNGF様活性を見出し、本発明を完成するに至った。

【0019】本発明は、神経細胞の生存及び機能維持を促進して神経系の老化を予防又は改善し、障害を受けた神経細胞に対してはその細胞の変性脱落を予防し、神経障害の進行を防止又は改善するNGF様剤を提供するこ

とを目的としている。

【0020】

【課題を解決するための手段】前記課題を解決する本発明は、シアリルラクトースを有効成分として含有することを特徴とする神経成長因子様剤であり、シアリルラクトースが、3'-シアリルラクトース [O- α -D-NeupNAc-(2 \rightarrow 3)-O- β -D-Galp-(1 \rightarrow 4)-D-Gp] 及び6'-シアリルラクトース [O- α -D-NeupNAc-(2 \rightarrow 6)-O- β -D-Galp-(1 \rightarrow 4)-D-Gp] であることを望ましい態様としてもいる。

【0021】次に本発明について詳述する。本発明のNGF様剤の有効成分であるシアリルラクトースは、前記のようにシアラ酸（ノイミン酸）及び乳糖を必須の構成成分として含有し、その他の糖を含有する場合もあり、シアラ酸を含有する点では、ガングリオシド類と一致しているが、糖部分に脂質（セラミド）が結合していないことから、シアリルラクトースは、明らかにガングリオシド類とは別個の化合物群である。

【0022】シアリルラクトースは、公知の方法により、製造することができる。その一例【ビオキミカ・ピオフィジカ・アクタ(Biochimica Biophysica Acta), 第45巻, 第601ページ, 1960年]を示せば次のとおりである。牛乳（初乳）を脱脂し、5℃で24時間透析し、Dowex1-X8、200~400メッシュ（酢酸型）を充填し、水洗したカラム（6.5×20cm）に透析外液を300~500ml/時の流速で通過し、2lの水でカラムを洗浄し、溶出液【ミキサー：0.085規定ピリジン-酢酸緩衝液（pH4.9~5.0）、レーザー：0.15規定ピリジン-酢酸緩衝液（pH4.9~5.0）】を10ml/分の流速で通過し、25mlずつの分画を集め、15~45番目の分画を回収し、凍結乾燥し、粗製シアリルラクトースを得る。

【0023】凍結乾燥物をメタノールに溶解し、不溶物を除去し、上澄にエーテルを添加し、得られる白色沈澱物を減圧乾燥し、減圧乾燥物を1mg/mlの割合で水に溶解し、十分水洗したDowex50-X8、200~400メッシュ（H⁺型）カラム（1×2.5cm）に通過し、混在するピリジンを除去し、水溶液を凍結乾燥し、少量のメタノールに溶解し、エーテルで沈澱させ、沈澱物を減圧乾燥し、精製シアリルラクトースを得る。収量はウシの初乳1l当たり200~400mgである。その他、参考例に記載した方法によってもウシの初乳から製造することもでき、小倉及び古畑の方法（有機合成化学協会誌, 第42巻, 第6号, 第536~543ページ, 1984年）により化学的合成によっても製造することができる。更に、ジョジアゼ（Joziase）らの方法【ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (Journal of Biological Chemistry), 第262 50

巻, 第2025ページ, 1987年]によりウシの初乳の酵素（シアリルトランスフェラーゼ）を用いて乳糖から製造することもできる。

【0024】本発明のNGF様剤は、医薬品又は食品として使用することができる。医薬品として用いる場合には、賦形剤、増量剤、希釈剤、溶解補助剤等と適宜混合し、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、注射剤、坐剤等の形態で使用することができる。本発明のNGF様剤の投与量又は摂取量は、対象者の年齢、体重、症状等により異なるが、1日体重1kg当たり0.01~100mg程度が望ましい。また、食品に使用する場合には、菓子原料、菓子又は料理のトッピング、ジュース、ドリンク剤に添加する等が例示できる。本発明のNGF様剤の有効成分であるシアリルラクトースは、乳汁から得られる物質なので、安全であることは明らかである。

【0025】次に試験例を示して本発明を具体的に説明する。

試験例1

この試験は、シアリルラクトースの神経突起伸長活性を調べるために行った。

(1) 試料の調製

a) 3'-シアリルラクトース [O- α -D-NeupNAc-(2 \rightarrow 3)-O- β -D-Galp-(1 \rightarrow 4)-D-Gp] : 市販品（牛乳由来、シグマ社製）

b) 6'-シアリルラクトース [O- α -D-NeupNAc-(2 \rightarrow 6)-O- β -D-Galp-(1 \rightarrow 4)-D-Gp] : 市販品（牛乳由来、シグマ社製）

【0026】(2) 試験方法

10%牛胎児血清を含むダルベッコ変法イーグル培養液（日本製薬社製。以下DMEMと記載することがある）でNeuro2a細胞（大日本製薬社から購入）を24時間培養した。次いで、培養液を表1に示す種々の濃度のシアリルラクトース含有DMEMに交換し、更に24時間培養した。培養終了後、細胞を写真撮影し、画像解析装置MOP-ビデオプラン（コントロン・エレクトロニクス社製）により、細胞当たりの突起数と突起の伸長を解析した。

【0027】(3) 試験結果

この試験の結果は表1に示すとおりである。表1から明らかなように、無添加の対照群の値を100%とした場合、3'-シアリルラクトース及び6'-シアリルラクトース添加群のそれらは、0.1 μ Mの濃度で平均突起数及び平均突起伸長のいずれの尺度においても100%を越えており、3'-シアリルラクトース及び6'-シアリルラクトースに神経突起伸長活性のあることが認められ、その活性は、特に6'-シアリルラクトースにおいて顕著であった。尚、前記化3~化6の化合物等他のシアリルラクトースについても試験したが、ほぼ同様の結果が得られた。

【0028】

【表1】

試 料	添加濃度 (μ M)	平均突起数 (突起数/細胞)	平均突起伸長 (μ m)
3'-シアリル ラクトース	0.1	2.73 (119%)	16.90 (114%)
	1.0	2.65 (115%)	15.96 (108%)
	10.0	2.50 (109%)	17.19 (116%)
6'-シアリル ラクトース	0.1	2.98 (130%)	19.38 (131%)
	1.0	2.68 (117%)	25.20 (171%)
	10.0	2.42 (105%)	25.95 (176%)
無添加 (対照)	—	2.30 (100%)	14.77 (100%)

【0029】参考例1

シアリルラクトース混合物は、フェー等の方法 [ジャーナル・オブ・クロマトグラフィー (Journal of chromatography), 第212巻, 第313ページ, 1981年] により牛乳の初乳から次のように調製した。牛乳 (初乳) 1 l にクロロホルム・メタノール (2:1, v/v) 溶液 5 l を添加し、4℃で20分間激しく攪拌し、4,000 g で20分間遠心し、上層 (水層) を回収し、減圧濃縮した。濃縮液 (約300 ml) を Sephadex G-25 (fine) 樹脂 (ファルマシア社製。カラムサイズ、100×10 cm) により蒸留水を用いて4℃でゲル濾過した。糖ペプチド及び糖脂質が最初の650 ml で溶出されるので、それ以降の画分 (650 ml から950 ml までの画分) をシアリルラクトース画分として回収した。この画分をDowex 1-X 8 イオン交換樹脂 (酢酸型) (パイオ・ラッド社製) に通液し、蒸留水で洗浄し、50 mM 酢酸ピリジン緩衝液 (pH 5.0) により樹脂に吸着したシアリルラクトースを溶出し、溶出液を凍結乾燥し、シアリルラクトース混合物 (約800 mg) を得た。

【0030】参考例2 (3'-シアリルラクトース及び6'-シアリルラクトースの調製)

参考例1で得られたシアリルラクトース混合物より、フ*

3'-シアリルラクトース	50 (mg)
結晶セルロース	170
コーンスターチ	66
タルク	11
ステアリン酸マグネシウム	3

1錠当たり上記配合割合の各成分を均一に混合し、常法により造粒し、乾燥し、打錠し、錠剤を得た。尚、参考例1と同一の方法により製造した3'-シアリルラクト

6'-シアリルラクトース	5 (mg)
乳糖	21
結晶セルロース	8.5
カルボキシメチルセルロース	2
タルク	3

*フェー等の方法 [ジャーナル・オブ・クロマトグラフィー (Journal of chromatography), 第212巻, 第313ページ, 1981年] により3'-シアリルラクトース及び6'-シアリルラクトースを調製した。

【0031】シアリルラクトース混合物700 mg を2 mM 酢酸ピリジン緩衝液 (pH 5.0)、80 ml に溶解し、2 mM 酢酸ピリジン緩衝液 (pH 5.0) で平衡化したDowex AG 1-X 2 イオン交換樹脂 (酢酸型) (パイオ・ラッド社製。カラムサイズ、90×3 cm) に通液し、20 mM 酢酸ピリジン緩衝液 (pH 5.0) を用いて1時間当たり50 ml の流速で溶出し、溶出液を16 ml ずつ試験管に分取し、6'-シアリルラクトースは試験管番号315から340、3'-シアリルラクトースは試験管番号370から415に回収されたので、それぞれを一つに集め、凍結乾燥し、3'-シアリルラクトース約400 mg 及び6'-シアリルラクトース約40 mg を得た。

【0032】

【実施例】次に実施例を示して本発明を更に具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

実施例1

50 (mg)
170
66
11
3
ース以外の原料は、いずれも市販品を用いた。

【0033】実施例2

17

ステアリン酸マグネシウム

1 カプセル当たり上記配合割合の各成分を均一に混合し、カプセル充填機を用いて充填し、カプセル剤を得た。尚、参考例2と同一の方法により製造した6'-シ*

シアリルラクトース混合物

薄力粉

バター

砂糖

卵

上記割合で各原料を配合し、常法によりシアリルラクトース含有クッキーを製造した。尚、参考例1と同一の方法により製造したシアリルラクトース混合物以外の原料は、いずれも市販品を用いた。

【0035】

【発明の効果】以上詳しく説明したとおり、本発明は、NGF様剤に係るものであり、本発明により次の効果が

18

0.5

アリルラクトース以外の原料は、いずれも市販品を用いた。

【0034】実施例3

5 (重量部)

50

40

20

10

奏せられる。

(1) 神経細胞の生存及び機能維持を促進し、神経系の老化を予防又は改善する神経成長因子様剤を得ることができる。

(2) 障害を受けた神経細胞に対して、その細胞の変性脱落を予防し、神経障害の進行を予防又は改善するNGF様剤を得ることができる。

フロントページの続き

(72)発明者 石橋 憲雄

神奈川県座間市東原5-1-83 森永乳業
株式会社栄養科学研究所内

(72)発明者 篠田 一三

神奈川県座間市東原5-1-83 森永乳業
株式会社栄養科学研究所内